NEUROBIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PHENYLALANIN

Franz Dollhofer

Diss
München
1984

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

NEUROBIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PHENYLALANIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Dollhofer
aus
Zeitlarn
Jahr
1 9 8 4

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 7. 84

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Herrn Professor H. Beckmann möchte ich an dieser Stelle danken für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Beratung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor N. Matussek danke ich für die freundliche Unterstützung bei den Arbeiten im neurochemischen Labor.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im neurochemischen Labor, vor allem Herrn L. Deuringer, Frau H. Gluba, Frau L. Granzow, Frau E. Schmitt und Frau B. Scholz.

Nicht zuletzt danke ich für die Schreibarbeiten Frau R. Kärcher und Frau E. Bauer.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Problemstellung und Zielsetzung	7
III.	Methodik	
	1) Auswahl der Probanden und Durchführung der Versuche	9
	2) Aufarbeitung der Blut- bzw. Urinproben und Bestimmungsmethoden	12
IV.	Ergebnisse	
	1) Wachstumshormon im Serum	18
	2) Prolaktin im Serum	21
	3) Noradrenalin im Serum	21
	4) MHPG im Urin	21
	5) PEA im Urin	23
V.	Diskussion	29
VI.	Zusammenfassung	42
VII.	Literaturverzeichnis	43

I. E I N L E I T U N G

Phenylalanin (Phe) gehört zu den essentiellen Aminosäuren mit einem Tagesbedarf des Erwachsenen von etwa ein bis zwei Gramm. In der Natur kommt nur das linksdrehende L-Phenylalanin vor, das im menschlichen Körper überwiegend in den Proteinstoffwechsel einfließt. Es wird aber auch durch die L-Aminosäure-Hydroxylase zu Tyrosin hydroxyliert und ist somit ein Präcursor der Catecholamine (Abb. 1). Außerdem wird L-Phe durch die L-Aminosäure-Decarboxylase in geringem Maße zu 2-Phenyläthylamin (PEA) metabolisiert (56) (Abb. 1).

Der Abbau des PEA erfolgt hauptsächlich durch die Monoaminooxydase-B (MAO-B), wobei über das Zwischenprodukt Phenylacetaldehyd, schließlich Phenylessigsäure (PAA) entsteht (Abb. 1) (7). Ein weiteres Abbauprodukt, nämlich Phenyläthanolamin, wird analog der Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin, durch Reaktion mit der Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH) gebildet (Abb. 1) (66). Einen zusätzlichen Abbauweg entdeckten Silkaitis und Mosnaim (86) im Kaninchenhirn, und zwar die Umwandlung durch eine para-Hydroxylase zu Tyramin, aus dem Octopamin entstehen kann (Abb. 1) (14;92), ein Amin, das im Vergleich zu den Catecholaminen nur in sehr geringer Konzentration im Gehirn vorkommt und als sogenannter Neuromodulator eine Rolle bei der Entstehung affektiver Krankheiten spielen könnte (10).

Weshalb sich das Interesse zahlreicher Forschergruppen, die sich mit der Aufklärung der neurochemischen Ursachen von Depressionen beschäftigten, gerade auf das PEA und seine Vorstufe, das Phenylalanin, konzentrierte, soll im Folgenden noch näher erläutert werden.

Als erste entdeckten Jepson et al. (46) und Oates et al. (71) das PEA im Urin von Patienten, die an Phenylketonurie erkrankt waren. Später konnte die Substanz auch im Urin und Hirngewebe von Gesunden nachgewiesen werden (42; 67). Wie wir von Tierversuchen wissen, kann PEA die Blut-Hirn-Schranke gut passieren (19; 72) und ist nicht nur strukturell eng verwandt mit Amphetamin - welches eine zusätzliche α-Methylgruppe trägt und euphorisierend sowie antriebssteigernd wirkt - sondern es ist ebenfalls zentral erregend und psychostimulierend und verursacht, ähnlich wie Amphetamin, Stereotypien und Hyperaktivität (73; 15; 65).
Sabelli et al. (80) fanden durch Untersuchungen an Kaninchen, daß Delta-9-Tetrahydrocannabinol (die Hauptkomponente von Marihuana) schon in sehr niedriger Dosierung die stimulierende Wirkung sowie die Konzentration von PEA im Gehirn erhöht.
Verschiedene Untersuchergruppen konnten im Urin von endogen Depressiven eine zum Teil signifikant erniedrigte PEA-Ausscheidung gegenüber Gesunden Kontrollpersonen feststellen. Im Gegensatz dazu wurde bei Manien ein auffallender Anstieg der PEA-Ausscheidung beobachtet (13; 24; 27; 43; 69).

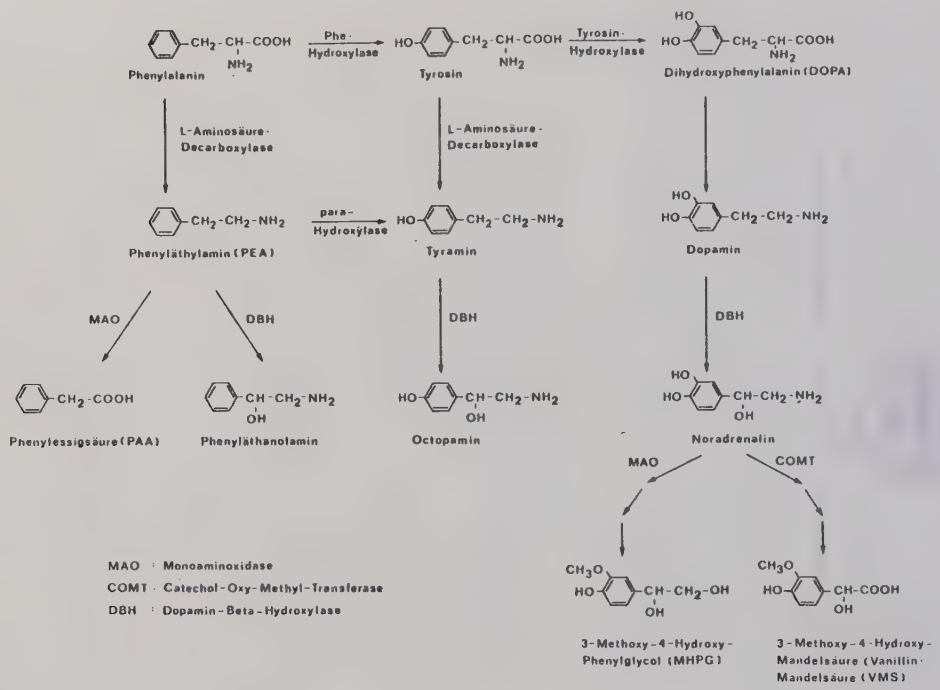

Abb. 1 Stoffwechsel von Phenylalanin und 2-Phenyläthylamin

Weiterhin ist vermutet worden, daß verschiedene Antidepressiva ihre psychotropen Wirkungen zum Teil über das PEA ausüben. So konnten Tierversuche zeigen, daß Antidepressiva wie Imipramin und Chlorimipramin zu einem Anstieg der PEA-Konzentration im Gehirn führen (28; 78). Denselben Effekt hatten auch Elektroschocks, die eine besonders wirksame Behandlungsmöglichkeit von schweren Depressionen sind (68).
Auch Untersuchungen mit Monoaminoxydase-Hemmern, die ebenfalls als Antidepressiva eingesetzt werden, erzeugten einen beträchtlichen PEA-Anstieg im Gehirn (36), was leicht dadurch zu erklären ist, daß ja PEA durch die MAO-B metabolisiert wird und folglich bei Hemmung der letzteren in höherer Konzentration auftritt (94).
Andererseits fanden Fischer et al. (29), daß Reserpin, ein Medikament welches beim Menschen als Nebenwirkung Depressionen hervorrufen kann, den zentralen PEA-Gehalt reduzierte.

Andere Arbeitsgruppen versuchten durch Tierversuche herauszufinden, inwieweit PEA den Stoffwechsel bzw. den Regelkreis der Catecholamine im Gehirn beeinflußt. So konnte gezeigt werden, daß Infusion von PEA die Konzentration von Noradrenalin und Dopamin durch Entleerung der entsprechenden terminalen Neurone verminderte (32; 44) und den Noradrenalinumsatz (nicht aber den von Dopamin) erhöhte (45).

Aufgrund all dieser Befunde formulierten Sabelli und Mosnaim (79) die sogenannte PEA-Hypothese der affektiven Krankheiten. Danach fungieren PEA und seine Metaboliten als Neuromodulatoren, die die Wirkung bzw. den Stoffwechsel der Catecholamine im Gehirn beeinflussen und somit eine gewisse Rolle bei endogenen Depressionen spielen könnten.
Unter diesen Gesichtspunkten versuchte man Depressionen mit PEA zu therapieren. Nachdem jedoch heftige Kopfschmerzattacken zum Abbruch der Behandlung gezwungen hatten, wurden Versuche mit seiner Vorstufe, dem Phenylalanin, unternommen. Statt des linksdrehenden L-Phe, wählte man aber das rechtsdrehende D-Phe bzw. das Racemat DL-Phe, da das rechtsdrehende Phe von der L-Aminosäure-Hydroxylase wahrscheinlich kaum umgesetzt wird. Deshalb entsteht über den Abbau durch die unspezifischere Aminosäure-Decarboxylase vermehrt PEA (Abb. 1).

Mehrere offene Studien berichteten vor allem bei endogenen Depressionen nach Applikation von D- bzw. DL-Phe ein gutes therapeutisches Ansprechen in 60 bis 70 % der Fälle, mit dem zusätzlichen Vorteil, daß fast keine Nebenwirkungen auftraten.
Yaryura-Tobias et al. (95) behandelten 15 Patienten mit endogener Depression zwei Wochen lang mit D- und DL-Phe (200 mg/die) und stellten schon nach fünf Tagen in zehn Fällen eine deutliche klinische Besserung fest. In einer ähnlichen Studie fanden Spatz et al. (87) bei elf depressiven Patienten eine erniedrigte Urin-PEA-Ausscheidung, die sich nach zehntägiger Verabreichung von D-Phe (100 bis

200 mg/die), bei sieben Patienten normalisierte und mit einer gleichzeitigen Besserung des depressiven Zustands einherging.
Fischer et al. (25) berichteten über 23 endogen Depressive, deren Behandlung mit gebräuchlichen Antidepressiva (vom Imipramintyp oder MAO-Inhibitoren) erfolglos geblieben war. Eine fünfzehntägige Behandlung mit DL- oder D-Phe (50 oder 100 mg/die) führte bei 17 Personen zu einer vollständigen Euthymie.
Beckmann et al. (5) gaben bei 20 Patienten mit depressiven Syndromen zwischen 100 und 200 mg/die DL-Phe (für 20 Tage) und erreichten bei 12 Patienten eine Vollremission, weitere vier waren leicht gebessert.
Eine Doppelblindstudie gegen Imipramin fand DL-Phe (150 bis 200 mg/die) bei endogen Depressiven ebenso wirksam wie Imipramin (4).

Es gibt also zahlreiche Hinweise dafür, daß DL-Phe oder einer seiner Metaboliten antidepressive Eigenschaften besitzt, über den zugrundeliegenden Wirkmechanismus herrscht jedoch noch weitgehend Unklarheit.

II. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die hier vorliegende Untersuchung mit gesunden Probanden sollte klären in welchem Maße intravenös infundiertes DL-Phenylalanin in seine verschiedenen Metaboliten übergeht und ob daraus Rückschlüsse auf seine Wirkungsweise gezogen werden können oder eine Zuordnung zu einer der bekannten Hypothesen der affektiven Krankheiten möglich wird.

Dazu wurden nach Infusion von 50, 300 und 600 mg DL-Phe Blut- bzw. Urinproben auf die Veränderung folgender Parameter hin untersucht:

Die Bestimmung der Noradrenalin-Konzentration im Serum sollte zeigen, inwieweit das infundierte DL-Phe eventuell schon in der Peripherie in Noradrenalin übergeht.
Der Vergleich von Urinproben vor und nach Infusion, im Hinblick auf die Konzentration von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG, dem Hauptmetaboliten des zentralen Noradrenalins), könnte auf eine Steigerung der Noradrenalin-Konzentration im Zentralnervensystem (ZNS) hinweisen.
Auch die Untersuchung der Wachstumshormon (HGH, Human Groth-Hormone)-Sekretion, die unter anderem über α-adrenerge Rezeptoren-Stimulation gesteigert

wird, kann auf eine vermehrte Noradrenalin-Freisetzung aus den zentralen Neuronen hindeuten.

Durch die Messung der Prolaktin (PRL)-Konzentration im Serum ist einerseits eine Aussage über die Reaktion dopaminerger Rezeptoren möglich, da deren Erregung über eine erhöhte Ausschüttung des prolaktininhibierenden Faktors (PIF) zu einem Rückgang der Prolaktin-Sekretion führt, andererseits könnte eine Stimulation serotonerger Neurone die Ausschüttung des PIF unterdrücken und so einen Anstieg der Prolaktin-Sekretion bewirken.

Schließlich würde eine Erhöhung der PEA-Ausscheidung im Urin den Abbau von DL-Phe über die Decarboxylierung bestätigen und für die Erklärung seiner Wirkungsweise durch die PEA-Hypothese sprechen.

III. METHODIK

1) Auswahl der Probanden und Durchführung der Versuche

Diese offene Studie wurde an sechs gesunden, normalgewichtigen, jungen Männern (im Alter zwischen 20 und 25 Jahren) durchgeführt. Ihr Gesundheitszustand wurde durch eine klinische Untersuchung, Bestimmung von Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutzucker, Leberenzymen, Elektrolyten, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff sowie einer Eiweißelektrophorese, eines Urinstatus, eines Elektrokardiogramms und eines Schilddrüsen-Stimulations-Tests überprüft. Außerdem durften die Probanden bis zu sechs Wochen vor Versuchsbeginn keine Medikamente eingenommen haben.

Die Versuchspersonen kamen nüchtern in die Klinik. Hier wurde um 8^{00} Uhr eine Infusionsnadel gelegt - die später mit physiologischer Kochsalzlösung durchgängig gehalten wurde - und gleichzeitig eine erste Blutprobe entnommen. Weitere Ausgangsblutproben wurden um 8^{30} und 9^{00} Uhr abgenommen.
Sofort nach Entnahme des 9^{00} Uhr-Ausgangswertes infundierten wir bei allen sechs Probanden in einer ersten Versuchsreihe jeweils 50 mg DL-Phe in 50 ml physiologischer Koch-

salzlösung innerhalb von 5 Minuten. In einer zweiten Versuchsreihe wurden höhere Konzentrationen verwendet, und zwar bei drei Probanden je 300 mg und bei den übrigen drei Probanden je 600 mg DL-Phe.

Zur Bestimmung der Wirkung von DL-Phe auf die Hormonkonzentrationen von HGH, Prolaktin und Noradrenalin im Serum, wurden nach verschiedenen Zeitplänen Blutproben abgenommen (Tab.1).

Zur Ermittlung der PEA- und MHPG-Ausscheidung im Urin wurde eine Urin-Sammelperiode drei Stunden vor Infusionsbeginn mit einer Sammelperiode drei Stunden nach DL-Phe-Infusion verglichen. Die gefundenen Werte für PEA und MHPG wurden auf jenes Harnvolumen berechnet, das 100 mg Kreatinin enthielt.

Außerdem wurden während der Versuche in 30-minütigen Abständen Blutdruck, Puls und Temperatur kontrolliert.

Zeit (Min.)	HGH	PRL	NA
-60	x	x	x
-30	x	x	x
0	x	x	x
5			x
10			x
15	x		x
20			x
30	x		x
45	x		
60	x	x	x
75	x		
90	x		
105	x		
120	x	x	
135	x		
150	x		
180	x	x	

Tab. 1 Zeitplan für die Blutentnahmen zur Bestimmung von Wachstumshormon (HGH), Prolaktin (PRL) und Noradrenalin (NA) im Serum. Zur Zeit "0" Infusion von DL-Phenylalanin.

2) Aufarbeitung der Blut- bzw. Urinproben und Bestimmungsmethoden von:

a) Wachtumshormonen

5 ml Blut wurden in heparinisierte Plastikröhrchen abgefüllt, sofort auf Eis gelegt und nach spätestens 15 Minuten zentrifugiert (10 Minuten lang) und bei -40°C bis zur Analyse aufbewahrt. Die Hormonbestimmung wurde nach einem eingeführten Radio-Immuno-Assay der Firma CIS-International durchgeführt.

b) Prolaktin

Die Blutproben wurden ebenso wie diese zur HGH-Analyse behandelt. Die Hormonbestimmung erfolgte nach einem ähnlichen Radio-Immuno-Assay der Firma CIS-International.

c) Noradrenalin

6 ml Blut wurden mit 75 µl einer 12,5 %igen Glutathion-Lösung versetzt, sofort auf Eis gelegt, nach 15 Minuten zentrifugiert (für 10 Minuten) und bei -70°C aufbewahrt. Die Analyse erfolgte nach einer radio-enzymatischen Methode von Henry et al. (38).

d) MHPG im Urin

Die Urinproben wurden mit 5 ml 1M HCl angesäuert, aus einem Teil davon die Kreatinin-Konzentration bestimmt und bei -40°C eingefroren. Die Bestimmung wurde dann nach einem gaschromatographischen Verfahren vorgenommen (20).

e) PEA im Urin

Die Urinproben wurden wie bei MHPG beschrieben aufgearbeitet; zusätzliche Zugabe eines Antioxidants (5ml 1 %iges Natriumbisulfit) sorgte für größere Stabilität des PEA.
Zur PEA-Bestimmung im Urin stehen zahlreiche Analysenverfahren zur Verfügung. Es zeigte sich jedoch, daß viele davon zu unspezifisch und unempfindlich sind. So fand man z. B. mit spektrophotometrischen (69), spektrofluorometrischen (13; 26; 88) und auch gaschromatischen Bestimmungsmethoden (27) bis zu einige hundertmal höhere PEA-Werte im Urin, als mit anderen, spezifischeren und empfindlicheren Methoden. Zu diesen gehört vor allem die Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC/MS).

Wir wählten daher für unsere PEA-Analyse ein GC/MS-Verfahren wie es von Andersen und Braestrup (1) beschrieben wurde. Das dort verwendete, sehr einfache Extraktionsverfahren für PEA lieferte jedoch zu unkonstante Werte, sodaß wir die Extraktionsmethode aus einer Studie von Reynolds und Gray (75) - die mit einem GC-Verfahren ebenfalls eine sehr niedrige PEA-Ausscheidung fanden - anwendeten und sie nach unseren Erfordernissen modifizierten.

PEA wird in freier und gebundener Form (vor allem als Glucuronid) im Urin ausgeschieden. Da wir das gesamte PEA bestimmen wollten, mußte das gebundene PEA erst durch Säurehydrolyse der Urinproben aus seiner Bindung gelöst werden (einstellen auf pH 1 mit conc.HCL, dann für 20 Minuten auf 100°C erhitzen).
Vor der Extraktion wird jeder Urinprobe (5 ml) als interner Standard deuteriertes PEA zugegeben (50ng d_4-PEA, Firma Merck, Sharp und Dohme). Daraufhin wird der Urin mit 5M NaOH auf mindestens pH 12,5 eingestellt und mit NaCl gesättigt. Die Proben werden nun zentrifugiert (1500 g, 10 Min.), der Überstand wird dekantiert und zweimal mit dem gleichen Volumen Diäthyläther extrahiert. Die gesammelten Ätherphasen werden mit 0,5M NaOH gewaschen und zweimal mit 1 ml 1 M HCl extrahiert. Dieser Extrakt wird dann in einem Vakuum-Exsiccator über conc.

H_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand wird in 1 ml 0,5 M NaOH gelöst und dreimal mit 1 ml Diäthyläther extrahiert. Diese Ätherschichten werden in einem verschließbaren Glasgefäß, das 0,1 ml 2 M HCl enthält, gesammelt. Die Ätherphase wird im Stickstoffstrom bei Raumtemperatur evaporiert und die restliche Säurephase wird wieder im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

Die für das GC/MS-Verfahren notwendige Derivatisierung des PEA, d.h. die Überführung in eine leicht flüchtige Substanz, wurde nach der bei Willner et al. (93) beschriebenen Methode durchgeführt. Man läßt die nach der Extraktion erhaltenen PEA-Hydrochloride in Gegenwart von 20 µl Äthylacetat und nach Zugabe von 50 ul Pentafluoropropionsäure-Anhydrid (PFPA, Pierce Chemical Comp. Rockford, USA) bei 70°C 45 Minuten lang reagieren und trocknet das Reaktionsgemisch (nach erfolgter Abkühlung) im Stickstoffstrom. Das PEA-Derivat wird dann in 10 µl Äthylacetat (oder Hexan) aufgenommen und nach 15 Minuten werden 2 µl davon in das GC/MS-Gerät (Hewlett-Packard, Mod. 5992 A) injiziert.

Das Gerät enthielt eine Glaskapillarsäule, die mit dem Absorptionsmittel OV 101 beschichtet war. Als Trägergas diente Helium. Die Temperaturen waren: Injektor 180°C, Säule zwischen 90 und 180°C, Ionenquelle 300°C. Die Elektronenenergie betrug 70 eV.

Zur massenspektrometrischen Analyse verwendeten wir die Massenfragmente mit der maximalen Intensität bei m/e 104 für PEA bzw. m/e 107 für d_4-PEA (interner Standard). Die Berechnung der PEA-Konzentrationen erfolgte durch Vergleich des Verhältnisses der Peak-Höhen des entsprechenden PEA-Fragments und des internen Standards, mit den Peak-Verhältnissen aus einer Standardkurve. Diese wurde erstellt durch Derivatisierung bekannter Mengen von PEA (1 bis 20 ng/ml) zusätzlich einer fixen Menge d_4-PEA (10 ng/ml) in Äthylacetat und einem Überschuß an PFPA (Abb. 2).

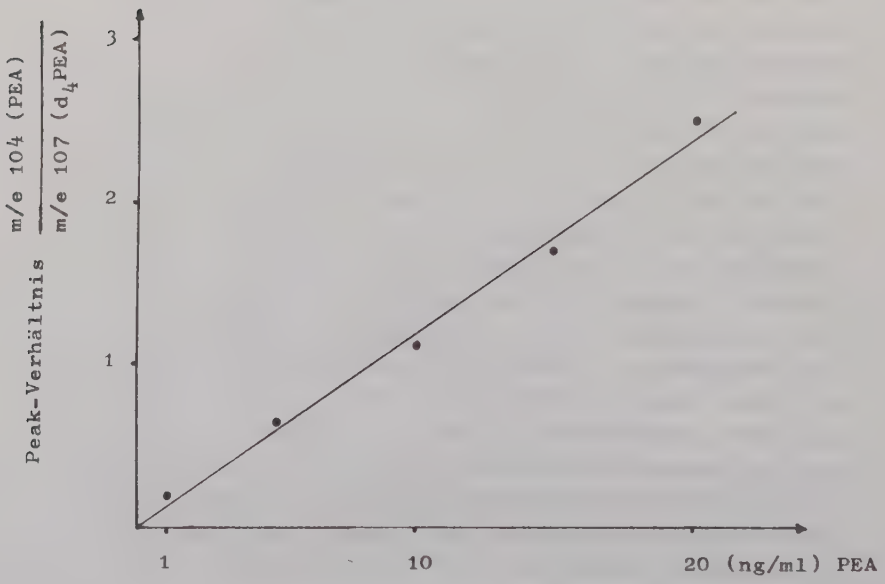

Abb. 2 Standardkurve zur massenfragmentographischen Konzentrationsbestimmung von 2-Phenyläthylamin (PEA)

Da unsere Urinproben von 3-Stunden-Sammelperioden stammten, haben wir die erhaltenen PEA-Werte - vor allem um verschieden verdünnte Urinproben vergleichen zu können - auf die Harnvolumina berechnet, die jeweils 100 mg Kreatinin enthielten.
Will man unsere Werte mit denen anderer Studien vergleichen, die normalerweise die 24-Stunden-Ausscheidung von PEA bestimmten, so kann man die Mittelwerte unserer beiden Sammelperioden von 0,9 µg bzw. 1,0 µg PEA/100 mg Kreatinin auf eine normale Tagesausscheidung von etwa 1,5 g Kreatinin hochrechnen und erhält eine PEA-Urinausscheidung von 8 bis 9 µg freies PEA/24 Stunden (bei einem kalkuliertem Anteil von 60 % freiem PEA) bzw. 13,5 bis 15 µg totales PEA/24 Stunden, was mit den Werten anderer Studien mit ähnlich empfindlichen Analysenverfahren durchaus übereinstimmt (1; 8; 75; 85).

IV. E R G E B N I S S E

1) Wachstumshormon (HGH) im Serum

Die Änderungen der HGH-Konzentration nach Infusion von 50, 300 und 600 mg DL-Phe sind in Tab. 2 zusammengestellt. Zur Beurteilung der gefundenen Werte sollte man beachten, daß - wie man aus α-Rezeptoren-Stimulations-Tests weiß - die Anstiegsmaxima von HGH etwa bei 60 bis 75 Minuten nach Infusionsbeginn liegen. Deshalb sollten zu früh oder zu spät erfolgende Anstiege nicht im Sinne einer durch das infundierte Mittel verursachten Reaktion interpretiert werden.

Abb. 3 zeigt die HGH-Maxima 75 Minuten nach Infusionsbeginn. Daraus ist zu ersehen, daß bei der niedrigen 50 mg-Dosis von sechs Probanden nur einer einen Sekretions-Anstieg aufweist. Von den drei Probanden mit der 300 mg-Dosis zeigen immerhin zwei einen deutlichen Anstieg. Dagegen führte die 600 mg-Dosis in keinem Fall zu einem HGH-Anstieg.

Zeit	50 mg DL-Phe bei Proband						300 mg bei Proband			600 mg bei Proband		
(Min.)	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Nr.6	Nr.1	Nr.3	Nr.4	Nr.2	Nr.5	Nr.6
-60	0.3	1.3	0.7	1.0	0.8	0.6	0.5	0.3	0.5	0.6	0.7	2.5
-30	0.3	1.5	0.9	0.9	1.0	1.2	0.5	5.0	2.5	0,8	0.8	0.9
0	0.3	1.2	2.2	2.4	1.5	3,8	0.6	1.7	3.2	0.7	0.9	1.0
15	0.3	2.4	1.6	2.0	1.0	1.4	0.4	0.8	1.5	0.9	0.6	1.0
30	0.3	3.0	1.8	1.4	2.7	1.6	0.9	0.8	1.2	0.7	0.7	1.1
45	0.4	6.4	2.3	1.7	3.5	2.1	2.3	2.0	0.8	1.1	0.8	1.6
60	0.7	19.8	3.6	1.7	4.6	2.8	10.9	5.0	0.6	0.9	0.7	3.2
75	1.1	15.2	3.2	1.2	3.7	2.1	17.9	9.4	0.8	2.0	0.7	5.4
90	2,0	9.6	2.0	1.6	2.2	2.5	18.6	9.2	1.0	3.9	0.8	6.4
105	2.5	4.8	2.1	1.5	1.3	3.4	14.0	7.3	0.9	3.9	1.6	5.4
120	4.3	3.5	1.7	1.4	2.1	2.2	12.9	5.0	0.7	3.2	14.1	5.5
135	4.8	3.8	1.2	1.6	7.0	2.0	9,8	2.4	0.9	2.6	13.1	4.2
150	3.6	2.5	1.9	0.9	./.	0,8	7.6	1.0	0.3	1.9	9.0	3.9
180	1.5	2.9	1.3	1.0	./.	1.4	4.5	0.5	2.1	1.0	5.0	4.3

Tab. 2 Wachstumshormonkonzentrationen (HGH, ng/ml) im Serum, nach Infusion verschiedener Dosen DL-Phenylalanin

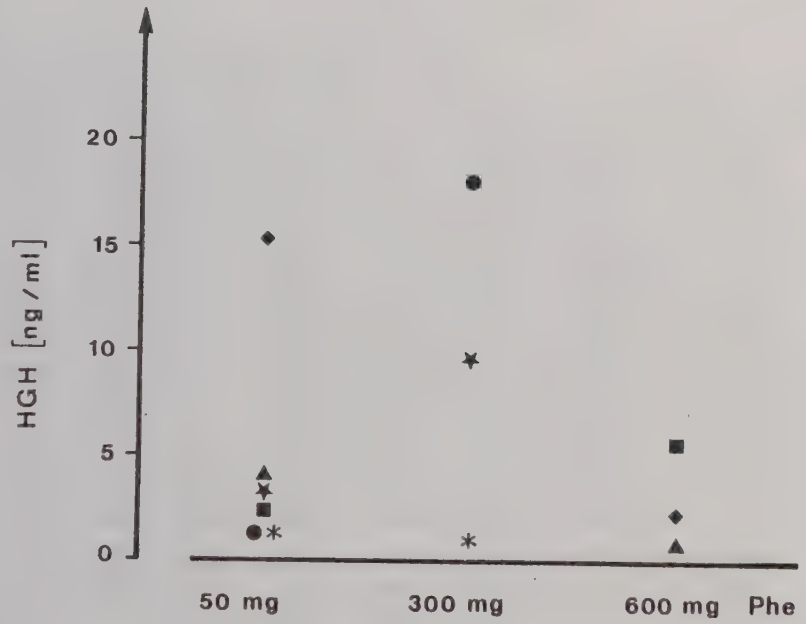

Abb. 3 HGH-Maxima im Serum (ng/ml), 75 Minuten nach Infusion verschiedener Dosen DL-Phenylalanin (Phe). Die sechs unterschiedlichen Zeichen stellen die sechs Probanden dar.

2) Prolaktin im Serum

Die Werte für die Prolaktin-Konzentration sind aus Tab. 3 zu ersehen. Hier ist festzustellen, daß es bei keiner der verabreichten Dosen zu einem verwertbaren Prolaktin-Abfall bzw. -Anstieg kam.

3) Noradrenalin im Serum

Hier wurden von jeder der drei infundierten Dosen nur bei je zwei Probanden die Noradrenalin-Konzentrationen bestimmt (Tab. 4). Die Feststellung, daß sich in keinem Fall auch nur der geringste Anstieg zeigte, veranlasste uns dazu, die noch ausstehenden Werte nicht mehr zu bestimmen.

4) MHPG im Urin

Abb. 4 und Tab. 5 zeigen die Konzentrationsänderungen von MHPG, berechnet auf das Harnvolumen, das jeweils 100 mg Kreatinin enthielt. Verglichen werden zwei Sammelperioden vor und nach Infusion von DL-Phe (9^{00} und 12^{00} Uhr). Bei der 50 mg-Dosis kommt es in einigen Fällen zwar zu einem deutlichen Anstieg der MHPG-Ausscheidung, in einem Fall jedoch zu einem beträchtlichen Abfall, sodaß die Steigerung nicht

Dosis DL-Phe	Zeit (Min.) -60	-30	0	60	120	180
50 mg						
Nr.1	4.1	3.4	3.5	3.5	3.1	2.4
Nr.2	3.2	2.2	1.9	1.8	2.2	2.1
Nr.3	15.5	14.1	13.5	13.0	11.8	12.2
Nr.4	4.7	3.0	2.4	1.7	1.3	1.8
Nr.5	6.3	3.5	3.6	3.3	4.2	5.8
Nr.6	4.7	3.9	3.5	3.7	3.4	3.8
300 mg						
Nr.1	16.9	11.4	9.8	8.7	7.1	6.7
Nr.3	12.9	12.2	12.0	11.2	11.4	11.1
Nr.4	7.2	4.3	2.9	2.1	2.0	1.9
600 mg						
Nr.2	4.0	2.6	2.6	2.5	2.5	3.1
Nr.5	6.7	4.1	3.4	2.9	4.0	5.4
Nr.6	4.6	3.3	3.2	3.5	4.2	5.0

Tab. 3 Prolaktinkonzentrationen (ng/ml) im Serum nach Infusion von 50, 300 und 600 mg DL-Phenylalanin bei Proband Nr.1 bis 6

Zeit (Min.)	50 mg DL-Phe Nr.1	Nr.2	300 mg DL-Phe Nr.1	Nr.3	600 mg DL-Phe Nr.2	Nr.5
-30	0.19	0.28	0.25	0.29	0.23	0.29
0	0.36	0.34	0.25	0.30	0.29	0.28
5	0.23	0.31	0.27	0.34	0.26	0.26
10	0.23	0.32	0.30	0.34	0.28	0.27
15	0.24	0.37	0.26	0.30	0.30	0.27
20	0.23	0.35	0.26	0.28	0.30	0.32
30	0.20	0.38	0.28	0.25	0.29	0.32
60	0.21	0.31	0.21	0.29	0.26	0.31

Tab. 4 Noradrenalinkonzentration (ng/ml) im Serum nach Infusion von 50, 300 und 600 mg DL-Phe

mehr statistisch signifikant ist. Bei den höheren Dosen sind die Anstiege teilweise so klein, daß sich keine signifikanten Unterschiede ergeben.

5) PEA im Urin

In Abb. 5 und Tab. 6 sind die gefundenen Werte zusammengestellt und ebenso wie bei MHPG auf Kreatinin berechnet. Nach 50 mg DL-Phe zeigen sich bei

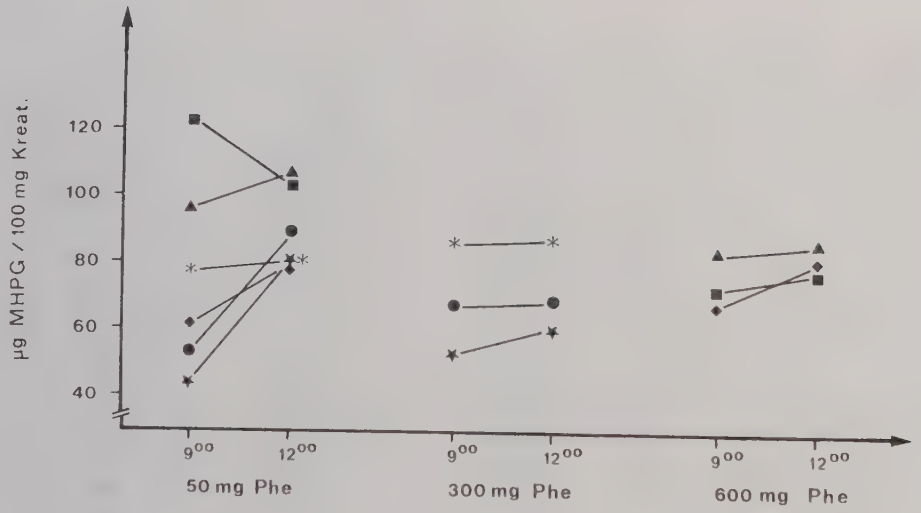

Abb. 4 MHPG-Urinkonzentrationen (µg/100 mg Kreatinin) vor (9^{00}Uhr) und nach (12^{00}Uhr) Infusion verschiedener Dosen DL-Phenylalanin (Phe). Die sechs unterschiedlichen Zeichen stellen die sechs Probanden dar.

Dosis DL-Phe	Erste Sammel-periode (9Uhr)	Zweite Sammel-periode (12Uhr)
50 mg		
Nr.1	52.8	87.6
Nr.2	60.5	78.5
Nr.3	44.3	79.7
Nr.4	77.1	79.2
Nr.5	95.5	105.6
Nr.6	123.0	104.0
300 mg		
Nr.1	67.8	68.7
Nr.3	53.1	61.3
Nr.4	85.8	87.0
600 mg		
Nr.2	68.1	80.0
Nr.5	83.2	86.4
Nr.6	72.3	78.7

Tab. 5 Urinkonzentrationen von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG, µg/100 mg Kreatinin), vor (erste Sammelperiode) und nach Infusion (zweite Sammelperiode) verschiedener Dosen DL-Phenylalanin, der Probanden Nr. 1 bis 6

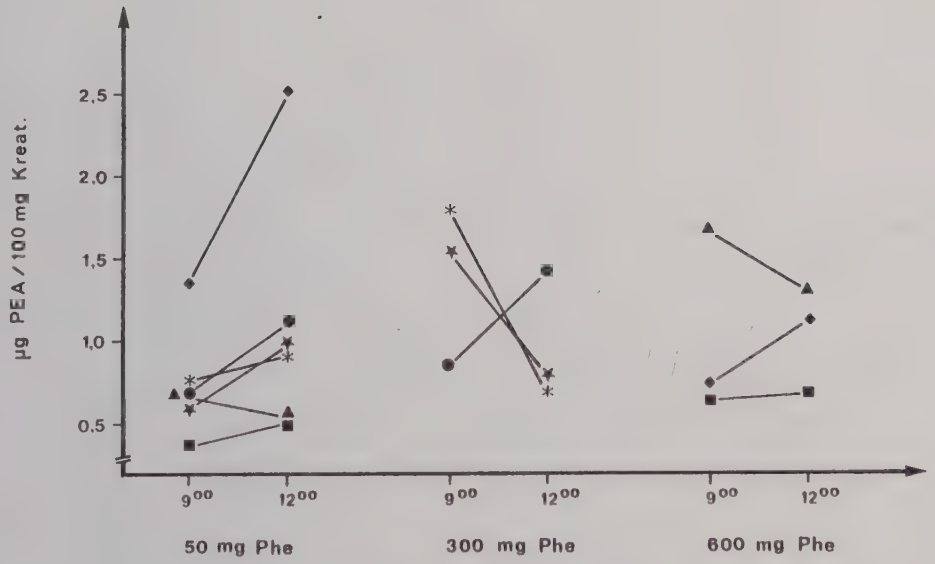

Abb. 5 PEA-Urinkonzentrationen (µg/100 mg Kreatinin) vor (9^{00}Uhr) und nach (12^{00}Uhr) Infusion verschiedener Dosen DL-Phenylalanin (Phe). Die sechs unterschiedlichen Zeichen stellen die sechs Probanden dar.

Dosis DL-Phe	Erste Sammel-periode (9Uhr)	Zweite Sammel-periode (12Uhr)
50 mg		
Nr.1	0.7	1.1
Nr.2	1.3	2.5
Nr.3	0.6	0.9
Nr.4	0.7	0.9
Nr.5	0.7	0.5
Nr.6	0.4	0.5
300 mg		
Nr.1	0.8	1.4
Nr.3	1.5	0.8
Nr.4	1.8	0.7
600 mg		
Nr.2	0.7	1.1
Nr.5	1.6	1.3
Nr.6	0.6	0.7

Tab. 6 Urinkonzentrationen von 2-Phenyläthylamin (PEA, µg/100 mg Kreatinin), vor (erste Sammelperiode) und nach Infusion (zweite Sammelperiode) verschiedener Dosen DL-Phenylalanin, der Probanden Nr. 1 bis 6

fünf Probanden Erhöhungen der PEA-Ausscheidung, bei einem Probanden geht sie jedoch zurück, sodaß sich keine statistische Signifikanz ergibt. Nach den höheren Phe-Dosen ergeben sich so gegenläufige Werte, daß keine Aussage für die eine oder andere Richtung gemacht werden kann.

V. D I S K U S S I O N

Die Erforschung der biochemischen Ursachen der endogenen Depressionen konnte im letzten Jahrzehnt durch die Entwicklung von empfindlichen Bestimmungsmethoden für die Hypophysenvorderlappenhormone (wie HGH, Prolaktin) und die biogenen Amine sowie deren Metabolite um einige interessante Aspekte erweitert werden.

Eine umfangreiche Grundlagenforschung lieferte genauere Kenntnisse über die komplexen Regulationsvorgänge der HGH-Sekretion. Das aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) freigesetzte HGH unterliegt der Kontrolle des aus dem Hypothalamus stammenden Releasing Hormons (Growth hormone releasing factor, GRF) und des inhibitorisch wirkenden Hormons (Growth hormone inhibiting factor, GIF) (16; 62).
An dieser Steuerung sind verschiedene hypothalamische Kerngebiete (vor allem Nucleus arcuatus und Nucleus ventromedialis) und limbische Strukturen beteiligt (84; 31).
Die im Nucleus arcuatus endenden noradrenergen und serotonergen Nervenzellen führen bei Aktivierung zu einer Freisetzung des GRF, der über die Portalvene zum HVL transportiert wird und dort HGH freisetzt.
So konnte durch Anwendung des α-adrenergen Rezeptor-

stimulators Clonidin eine starke Erhöhung der HGH-Sekretion erzielt werden (51). Auch mit Hilfe des Serotonin-Präcursors 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) konnte eine HGH-Stimulation gezeigt werden (41; 90). Ebenso sind dopaminerge Neurone aus dem Nucleus arcuatus an der HGH-Ausschüttung beteiligt. Verschiedene Studien mit dem dopaminergen Rezeptorstimulator Apomorphin ergaben einen HGH-Anstieg (57).
Die im Nucleus ventromedialis gelegenen Glucorezeptoren setzen bei einer durch Insulin induzierten Hypoglykämie über den GRF ebenfalls HGH frei (76). Diese Wirkung wird durch Phentolamin, einem α-adrenergen Rezeptorblocker, gehemmt (62). Aber auch die Serotonin-Antagonisten Methysergid und Cyproheptadin hatten diese hemmende Wirkung (6).
Schließlich erhöhen noch weitere Faktoren wie Stress (16), körperliche Aktivität (30) oder Schlaf (91), die HGH-Sekretion.

Im Zusammenhang mit der Depressionsforschung sind besonders die Glucorezeptoren im Nucleus ventromedialis von Interesse. Die Beobachtung, daß endogen depressive Patienten im insulin-induzierten Hypoglykämie-Test nicht mit einem adäquaten HGH-Anstieg reagierten (17; 23; 81), führte dazu, die Regulationsmechanismen im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich bei den affektiven Krankheiten genauer zu untersuchen, um dadurch Hinweise auf die gestörten Neuronensysteme zu erhalten.

In verschiedenen Studien wurde die Wirkung des Dopaminrezeptor-Stimulators Apomorphin auf die HGH-Ausschüttung bei Depressiven untersucht und eine normale Reaktion gefunden, sodaß keine Störung in den dopaminergen Rezeptoren vorzuliegen scheint (18; 33; 64).
Untersuchungen mit Amphetamin, das im ZNS vor allem durch Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin wirkt und somit ein indirekt wirkender Stimulator ist, ergaben bei endogen depressiven Patienten eine signifikant verringerte HGH-Sekretion gegenüber gesunden Probanden (52; 53).

Wenn aber die dopaminergen Rezeptoren nicht gestört sind, wie die Versuche mit Apomorphin zeigten, sollte die Störung also in den noradrenergen Neuronen liegen. Dazu wurde die Wirkung des α-adrenergen Rezeptorstimulators Clonidin bei endogen Depressiven geprüft. Es konnte gezeigt werden, daß endogen Depressive im Vergleich zu reaktiv Depressiven signifikant weniger HGH ausschütten (63). Die geringere α-Rezeptorenempfindlichkeit scheint also wenigstens ein Faktor zu sein, der bei endogenen Depressionen von Bedeutung ist.

Diese Ergebnisse führten zu der Überlegung, auch Antidepressiva in Bezug auf die HGH-Sekretion und damit ihre Wirkung auf aminerge Neurone zu prüfen. Laakmann et al. (49) untersuchten bei gesunden Probanden die Wirkung verschiedener

Antidepressiva wie Desimipramin (DMI), Chlorimipramin, Nomifensin und Hydroxymaprotilin auf die Stimulation von HGH. DMI, das vorwiegend den Noradrenalin- und weniger den Serotonin-Wiederaufnahme-Mechanismus in das präsynaptische Neuron hemmt (55), führte zu einer ausgeprägten HGH-Stimulation, die bei zusätzlicher Gabe von Phentolamin, einem Noradrenalin-Rezeptorblocker, deutlich verringert wurde. Eine Kombination von DMI und Methysergid, einem Serotonin-Rezeptorblocker, führte nicht zu einer Hemmung der HGH-Stimulation. Auch die anderen, oben erwähnten Antidepressiva, die durch präsynaptische Wiederaufnahmehemmung von teils Noradrenalin und/oder Serotonin zu einer postsynaptischen Stimulation führen sollen, zeigten diese anregende Wirkung auf die HGH-Sekretion (48).

Es scheint also sinnvoll zu sein, auch andere Substanzen, von denen antidepressive Eigenschaften berichtet wurden und die in das noradrenerge System direkt oder über ihre Metabolite eingreifen sollen, auf die HGH-Stimulation hin zu untersuchen. Das von uns zu prüfende DL-Phe ist einerseits ein Präcursor der Catecholamine, andererseits soll es die Noradrenalinwiederaufnahme in das präsynaptische Neuron hemmen (2), sodaß eine indirekte,

stimulierende Wirkung auf α-adrenerge Rezeptoren zu erwarten wäre.
Wie aus unseren Ergebnissen ersichtlich (Abb.3), kam es nur nach der Dosis von 300 mg DL-Phe bei zwei von drei Probanden zu einer HGH-Stimulation, während nach 600 mg diese ganz ausblieb. Die fehlende HGH-Ausschüttung nach der 50 mg-Dosis kann man noch mit einer Unterdosierung erklären. Wenn aber eine Dosis von 300 mg zu einer HGH-Sekretion führt, so sollte sie nach 600 mg eigentlich noch stärker ausfallen (wie dies z. B. von DMI gezeigt wurde (48)).Wollte man diese Befunde mit einer nach der 600 mg-Dosis einsetzenden Substrathemmung erklären (wie von Enzymreaktionen bekannt), wäre das im Hinblick auf die kleine Fallzahl und die fehlende Analogie mit anderen Antidepressiva wohl allzu spekulativ. Man muß vielmehr annehmen, daß es sich bei den HGH-Anstiegen um "statistische Ausreißer" handelt, und daß bei einer größeren Zahl untersuchter Probanden auch nach der 300 mg-Dosis zu einem hohen Prozentsatz keine HGH-Stimulation auftreten würde.
Somit ist aus diesen Ergebnissen keine stimulierende Wirkung von DL-Phe auf noradrenerge Neurone abzuleiten.

Die Bestimmung eines weiteren HVL-Hormons, des Prolaktins (PRL), kann nähere Aufschlüsse über die Beeinflussung vor allem dopaminerger, aber auch serotonerger Neuronensysteme geben. Die PRL-Sekretion unterliegt einer vorwiegend dopaminerg gesteuerten Hemmung durch den Hypothalamus. So bewirken L-Dopa und Dopamin-Agonisten über eine Ausschüttung des Prolaktin-inhibiting-factors (PIF) eine Hemmung der PRL-Sekretion (50; 21). Dagegen führen dopaminrezeptorblockierende Neuroleptika zu einer Erhöhung der PRL-Sekretion (54). Weiterhin konnte aber auch eine stimulierende Wirkung von Serotonin auf die PRL-Sekretion nachgewiesen werden (47).

Wäre also das verabreichte DL-Phe im ZNS hauptsächlich nur bis zum Dopamin umgewandelt worden bzw. hätte das entstandene PEA indirekt zu einer zentralen dopaminergen Stimulation geführt, so müßte eine Abnahme der PRL-Ausschüttung festzustellen sein. Andererseits würde durch eine erhöhte PRL-Sekretion auf eine Stimulation serotonerger Neurone hingewiesen. Außerdem könnte eine Veränderung der PRL-Sekretion ein gutes Hilfsmittel bei der Differenzierung der Ursache einer möglichen HGH-Stimulation darstellen, da die HGH-Sekretion ja durch Stimulation noradrenerger, dopaminerger und serotonerger Neurone erhöht werden kann.

Unsere Ergebnisse zeigen jedoch nach keiner der verschiedenen Dosen von DL-Phe weder einen verwert-

baren Abfall noch einen Anstieg der PRL-Sekretion (Tab. 3). Ein Einfluß auf dopaminerge oder serotonerge Neurone konnte also nach unseren Befunden nicht festgestellt werden.

Da Phenylalanin neben Tyrosin ein Präcursor der Catecholamine ist, versuchten wir durch Bestimmung des Noradrenalins im Serum nachzuweisen, ob eventuell eine Umwandlung des linksdrehenden Anteils von DL-Phe zu Noradrenalin schon in der Peripherie stattfindet. Es konnte jedoch nach keiner DL-Phe-Dosis eine Veränderung der Noradrenalin-Konzentration im Serum ermittelt werden (Tab. 4). Es muß also angenommen werden, daß das infundierte DL-Phe entweder in den Proteinstoffwechsel einfloß und/oder die verwendeten Dosen immer noch zu gering waren, um die Noradrenalin-Produktion in der Peripherie zu beeinflussen.

Dies muß allerdings nicht unbedingt auch für den zentralen Noradrenalin-Umsatz gelten, da hier zusätzlich das vor allem über das D-Phe entstandene PEA zu einem erhöhten Noradrenalin-Umsatz (45) und einer Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin in das präsynaptische Neuron führen kann (2). Ein geeigneter Indikator der zentralen Noradrenalinkonzentration ist sein Hauptmetabolit, das MHPG (Abb. 1) (60; 61). Über den Anteil des aus dem ZNS stammenden MHPGs an der MHPG-Urinausscheidung besteht jedoch noch Unklarheit. Nach Arbeiten von

Maas et al. (58; 61) und Gitlow et al. (35) sollen zwischen 25 und 50 % des im Urin ausgeschiedenen MHPGs aus dem ZNS kommen, während nach Ebert und Kopin (22) dieser Anteil mit über 50 % noch höher sein soll.
Würde also der zentrale Noradrenalin-Umsatz durch Infusion von DL-Phe erhöht, so müßte im Gehirn vermehrt MHPG entstehen und eventuell auch die Ausscheidung im Urin ansteigen. Nach unseren Ergebnissen tritt zwar bei Gabe von 50 mg DL-Phe im Durchschnitt eine Erhöhung der MHPG-Ausscheidung von etwa 40 % ein, in einem Fall ergab sich aber eine verringerte MHPG-Ausscheidung, sodaß die Erhöhung nicht statistisch signifikant war. Nach den 300 und 600 mg-Dosen fanden wir zwar keine Verringerung, jedoch auch nur ganz geringe Anstiege der MHPG-Ausscheidung (Abb. 4). Für die MHPG-Ausscheidung von gesunden Kontrollpersonen im 24-Stunden-Urin zeigen neuere Ergebnisse von Hollister et al. (39) viel weiter gestreute Werte als bisher angenommen. Es wäre also denkbar, daß all unsere Werte in der Größenordnung einer circadianen Schwankung liegen und somit keine Beurteilung im Sinne unserer Fragestellung zulassen.
Interpretiert man aber die zwar nicht signifikante Erhöhung der MHPG-Ausscheidung nach 50 mg DL-Phe als Hinweis auf eine mögliche Wirkung auf das zentrale Noradrenalin-System, so müßte man das weit geringere Ansteigen nach den höheren Dosen als eine durch Überangebot von Substrat bedingte Hemmung der verschiedenen Enzym- oder Transportsysteme (z.B.

der Blut-Hirn-Schranke) deuten. Eine andere Möglichkeit wäre, daß durch eine zu hohe zentrale PEA-Konzentration die Noradrenalin-Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron so stark gehemmt wird, daß der Noradrenalin-Abbau überwiegend im Synaptischen Spalt durch die hier lokalisierte Catecholamin-oxymethyl-transferase (COMT) beginnt (3) und somit anstatt MHPG vermehrt Vanillin-Mandelsäure (VMS) gebildet würde (Abb. 1). Fände man bei einer neuen Untersuchung eine Erhöhung der normalerweise sehr geringen VMS-Konzentration im Liquor, so könnte dies einen solchen Mechanismus nahelegen.
Da aber nach unseren Befunden nichts für eine noradrenerge HGH-Stimulation nach der 50 mg-Dosis spricht, ist auch die Beurteilung der MHPG-Ausscheidung nur im Sinne einer ausgebliebenen Wirkung auf das zentrale noradrenerge System möglich. Für weitere Untersuchungen in dieser Richtung, wäre es vielleicht besser, die seit kurzem mögliche MHPG-Bestimmung im Serum (89) zu verwenden, da neuere Tierversuche gezeigt haben (59), daß das Serum-MHPG wahrscheinlich ein besserer Indikator des zentralen Noradrenalin-Metabolismus ist als die Urin-MHPG-Messung. So ist es denkbar, daß das Serum-MHPG kurzzeitige Veränderungen im zentralen NA-Metabolismus besser zeigt, wogegen das Urin-MHPG erst über längere Zeit bestehende, größere Ungleichgewichte im NA-System reflektiert.

Mit der Bestimmung der PEA-Ausscheidung im Urin sollte gezeigt werden, inwieweit das infundierte DL-Phe in PEA übergeht und damit eine Erhöhung der PEA-Konzentration auch im Hirngewebe wahrscheinlich wird.
Bei Untersuchungen an Ratten wurde gefunden, daß Applikation von L-Phe die PEA-Konzentration im Gehirn um etwa das dreifache erhöhte, während L-Phe zusammen mit einem MAO-Hemmer die PEA-Konzentration um einige hundertmal ansteigen ließ (77). Diese Befunde werden durch Untersuchungen von Oldendorf et al. (72) unterstützt, nach denen PEA als relativ unpolare Substanz leicht die Blut-Hirn-Schranke übertreten kann. Außerdem soll nach Ergebnissen von Nakajama et al. (70) das Gehirn PEA auf das 20-fache des Blutgehalts konzentrieren können. Allerdings zeigen Versuche nach Gabe von Phe und einem peripheren Decarboxylase-Hemmer ebenfalls einen PEA-Anstieg im Gehirn, was dafür spricht, daß ein Teil des Gehirn-PEAs auch erst zentral gebildet wird (9).

Die Auswertung unserer Untersuchungen der PEA-Urinausscheidung ergab, ähnlich wie bei den MHPG-Bestimmungen, nach einer Dosis von 50 ml DL-Phe eine Tendenz zu ansteigender PEA-Ausscheidung, nach Dosen von 300 und 600 mg konnten jedoch nur noch geringe Anstiege bzw. sogar eine Verringerung der PEA-Ausscheidung registriert werden (Abb. 5).
Betrachtet man die Ausgangswerte unserer jeweiligen ersten Sammelperiode, so stellt man eine erhebliche Schwankung dieser Werte fest, was am wahrscheinlich-

sten durch individuell verschiedene Ausscheidung, also im Rahmen von Normwerten, zu erklären ist. Der Hauptgrund für diese Schwankungsbreite dürfte nach Reynolds et al. (74) in der starken Abhängigkeit der PEA-Ausscheidung vom Urin-pH-Wert liegen. Sind aber die Ausgangswerte im möglichen Normbereich, so liegen die nach Infusion von DL-Phe erhaltenen Werte auch in diesem Bereich und lassen somit keine Interpretation zu.
Ein weiterer, für spätere Untersuchungen zu beachtender Gesichtspunkt, ist die schnelle Metabolisierung des PEA durch die MAO-B, wobei schließlich über Phenylacetaldehyd Phenylessigsäure (PAA) entsteht (Abb. 1). Die gleichzeitige Bestimmung von PAA im Serum könnte also Anhaltspunkte dafür liefern, in welchem Ausmaß entstandenes PEA noch für das Gehirn zur Verfügung steht. Noch besser könnte eine Erhöhung der PEA-Konzentration im Gehirn durch die Bestimmung von PAA im Liquor nachgewiesen werden.

Schließlich sei noch ein interessanter Aspekt bezüglich der Wirkungsweise von Phe bzw. PEA kurz erwähnt. Octopamin, ein sogenanntes "Spuren"-Amin, das nur in sehr geringer Konzentration (im Vergleich zu anderen Catecholaminen) im Gehirn vorkommt, wird aus Tyramin gebildet, welches wiederum aus Tyrosin und aus PEA entstehen kann (Abb. 1) (11; 12). Durch Tierversuche konnten Harmar und Horn (37) zeigen, daß es nach Verabreichung von Phe, Tyrosin, PEA oder MAO-Hemmern zu einem Anstieg der Octopamin-Konzentration im Gehirn

kommt. Über die Funktion von Octopamin ist jedoch noch wenig bekannt. So vermutete Boulton (10), daß Octopamin (wie auch andere Spuren-Amine) einmal eine direkte Wirkung auf die postsynaptische Membran ausüben und somit für eine gewisse Grundaktivierung sorgen könnte, und daß es zum anderen indirekt durch Freisetzung der Catecholamine wirken könnte. Wegen seiner geringen Konzentration könnte es leichter zu Störungen in seinem Gleichgewicht kommen und somit etwa auch die postsynaptische Rezeptorenempfindlichkeit so verändert werden, daß die Grundlage zur Entstehung gewisser Formen der endogenen Depression geschaffen würde. Die kürzlich berichtete antidepressive Wirkung von Tyrosin (34) könnte durch Bildung von Octopamin und dessen Wechselwirkung mit den Catecholaminen erklärt werden. Sandler et al. (83) fanden bei depressiven Patienten eine signifikant verringerte Urinausscheidung der Hauptmetabolite von Tyramin und Octopamin. In einer anderen Studie fanden sie im Liquor von Depressiven eine signifikant geringere PAA-Konzentration (dem Hauptmetaboliten von PEA) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (82), was auf eine verminderte PEA-Konzentration im Gehirn von Depressiven hinweist und in der Folge eben auch eine geringere Tyramin- bzw. Octopamin-Konzentration bedeuten könnte. Der Wirkmechanismus des PEA könnte also unter anderem über eine Beeinflussung des Octopaminstoffwechsels erklärbar sein.

Da jedoch unsere Ergebnisse keine Beeinflussung noradrenerger, dopaminerger oder serotonerger Neuronensysteme zeigten, kann weder eine Aussage für die eine oder andere Amin-Hypothese gemacht werden noch kann dadurch eine völlige Wirkungslosigkeit von DL-Phenylalanin postuliert werden. Bevor man aber weitere Untersuchungen vornimmt, sollten zuerst große, placebo-kontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt werden, die am besten Klarheit über die mögliche antidepressive Wirkung von DL-Phenylalanin schaffen könnten.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

DL-Phenylalanin, eine Aminosäure mit möglicherweise antidepressiven Eigenschaften, wurde sechs gesunden Probanden in Dosen von 50, 300 und 600 mg infundiert. Durch Messung verschiedener biochemischer Parameter wie Noradrenalin, Wachstumshormon, Prolaktin im Serum und 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) sowie 2-Phenyläthylamin (PEA) im Urin, sollten Anhaltspunkte für die Wirkungsweise von DL-Phenylalanin bzw. seiner Metaboliten gewonnen werden. Die Ergebnisse, die keine signifikanten Veränderungen zeigten, werden diskutiert.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ANDERSEN, H. AND BRAESTRUP, C.:
Massfragmentographic demonstration of low amounts of ß-phenylethylamine in human urine.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37, 33 - 37 (1977)

2) ASHKENAZI, R.:
The structural requirements of phenylethylamines in eliciting the serotonin syndrome.
In: Enzymes and neurotransmitters in mental disease (eds. Usdin, E., Sourkes, T.L. and Youdim, M.B.H.) pp. 445 - 453, John Wiley & Sons Ltd., New York, London (1980)

3) AXELROD, J.:
The metabolism, storage and release of catecholamines.
Recent Prog. Horm. Res. 21, 597 (1965)

4) BECKMANN, H., ATHEN, D., OLTEANU, M. UND ZIMMER, R.:
DL-Phenylalanin als Antidepressivum - Eine Doppelblindstudie gegen Imipramin.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 227, 49 - 58 (1979)

5) BECKMANN, H., STRAUSS, A., LUDOLPH, E.:
DL-phenylalanine in depressed patients: an open study.
J. Neural Transm. 41, 123 - 134 (1977)

6) BIVENS, C.H., LEBOVITZ, H.E., FELDMANN, J.M.:
Inhibition of hypoglycemia-induced growth hormone secretion by the serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide.
N. Engl. J. Med. 289, 236 - 239 (1973)

7) BLASCHKO, H., FRIEDMANN, P.J., HAWES, R. AND NILSSON, K.:
The amine oxidases of mammalian plasma.
J. Physiol. 145, 384 (1959)

8) BLAU, K., CLAXTON, I.M., ISMAHAN, G. AND SANDLER, M.:
Urinary phenylethylamine excretion: Gaschromatographic assay with electron-capture detection of the pentafluorobenzoyl derivate.
J. Chromatogr. 163, 135 - 142 (1979)

9) BORISON, R.L., MOSNAIM, A.D. AND SABELLI, H.C.:
Biosynthesis of brain 2-phenylethylamine: Influence of decarboxylase inhibitors and d-amphetamine.
Life Sci. 15, 1837 - 1848 (1974)

10) BOULTON, A.A.:
Cerebral aryl alkyl aminergic mechanisms.
In: Trace amines and the brain (eds. Usdin, E. and Sandler, M.) pp. 21 - 40, M. Dekker, New York (1976)

11) BOULTON, A.A. AND HUEBERT, N.D.:
Biosynthesis of some urinary trace amines in the rat and the human.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 34, 295 - 310 (1981)

12) BOULTON, A.A. AND JUORIO, A.V.:
The pharmacology and metabolism of tyramine.
In: Catecholamines: Basic and clinical frontiers Vol. II. (eds. Usdin, E., Kopin, I. and Barchas, J.) pp. 1179 - 1181, Pergamon Press (1979)

13) BOULTON, A.A. AND MILWARD, L.:
Separation, detection and quantitative analysis of urinary beta-phenylethylamine.
J. Chromatogr. 57, 287 - 296 (1971)

14) BOULTON, A.A. AND WU, P.H.:
Biosynthesis of cerebral phenolic amines II.: In vivo regional formation of p-tyramine and octopamine from tyrosine and dopamine.
Can. J. Biochem. 51, 528 - 535 (1973)

15) BRAESTRUP, C., ANDERSON, H. AND RANDRUP, A.:
The monoamine oxidase B inhibitor deprenyl potentiates phenylethylamine behaviour in rats without inhibition of catecholamine metabolite formation.
Eur. J. Pharmacol. 34, 181 - 187 (1975)

16) BROWN, G. AND REICHLIN, S.:
Psychologic and neural regulation of growth hormone secretion.
Psychosom. Med. 34, 45 - 61 (1972)

17) CARROLL, B.J.:
The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Functions, control mechanisms and methods of study.
In: Depressive illness: Some research studies (eds. Davies, B., Carroll, B.J. and Mowbray, R.M.) pp. 23 - 68, C.C. Thomas, Springfield (1972)

18) CASPAR, R.C., DAVIES, J.M., PANDEY, G.M., GARVER, D.L. AND DEKIRMENJIAN, H.:
Neuroendocrine and amine studies in affective illness.
Psychoneuroendocrinology 2, 105 - 113 (1977)

19) COHEN, I., FISCHER, J.F. AND VOGEL, W.H.:
Physiological disposition of ß-phenylethylamine, 2,4,5-trimethoxyphenylethylamine, 2,3,4,5,6-pentamethoxyphenylethylamine and ß-hydroxymescaline in rat brain, liver and plasma.
Psychopharmacologia 36, 77 - 84 (1974)

20) DEKIRMENJIAN, H. AND MAAS, J.W.:
An improved procedure of 3-methoxy-4-hydroxy-phenylethylenglykol determination by gas-liquid chromatography.
Anal. Biochem. 35, 113 - 122 (1970)

21) DEL POZO, E. AND LANCRANJAN, I.:
Clinical use of drugs modifying the release of anterior pituitary hormones.
In: Frontiers in neuroendocrinology 5. (eds. Ganong, an Martini) pp. 207 - 247, Raven Press, N.Y. (1978)

22) EBERT, M. AND KOPIN, J.J.:
Differential labelling of origins of urinary catecholamine metabolites by dopamine-C^{14}.
Trans. Assoc. Am. Physicians 28, 256 - 262 (1975).

23) ENDO, M., ENDO, J., NISHIKUBO, M., YAMAGUCHI, T. AND HATOTANI, N.:
Endocrine studies in depression.
Psychoneuroendocrinology, Workshop conf.int. psychoneuroendocrinology. pp. 22 - 31, Karger, Basel (1974)

24) FISCHER, E. AND HELLER, B.:
Phenylethylamine as a neurohumoral agent in brain.
Behavior. Neuro-Psychiat. 4, 8 (1972)

25) FISCHER, E., HELLER, B., NACHON, M. AND SPATZ, H.:
Therapy of depression by phenylalanin.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 132 (1975)

26) FISCHER, E., HELLER, B., SPATZ, H. AND REGGIANI, H.:
Thin-layer chromatographic assay of phenethylamine content of the rat brain and its changes after reserpine and imipramine administration.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 1560 (1972)

27) FISCHER, E., SPATZ, H., LABRIOLA, R.S.F., CASANOVA, E. AND SPATZ, N.:
Quantitative gas-chromatographic determination and infrared spectrographic identification of urinary phenylethylamine.
Biol. Psychiatry 7, 161 - 165 (1973)

28) FISCHER, E., SPATZ, H., HELLER, B. AND REGGIANI, H.:
Phenylethylamine content of human urin and rat brain, its alteration in pathological conditions and after drug administration.
Experientia 28, 307 - 308 (1972)

29) FISCHER, E., SPATZ, H., SAAVEDRA, J.M., REGGIANI, H., MIRO, A.H. AND HELLER, B.:
Urinary elimination of phenylethylamine.
Biol. Psychiatry 5, 139 - 147 (1972)

30) FRANTZ, A.G. AND RABKIN, M.T.:
Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1470 - 1480 (1965)

31) FUXE, K.:
Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system III. The monoamine nerve terminal.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 65, 573 - 588 (1965)

32) FUXE, K., GROBECKER, H. AND JONSSEN, J.:
The effect of ß-phenylethylamine on central and peripheral monoamine containing neurons.
Eur. J. Pharmacol. 2, 292 - 307 (1967)

33) GARVER, D.L., MENGEVELD, C. AND DAVIS, J.M.:
Growth hormone responses and central aminergic systems in affective diseases.
Psychopharmacol. Bull. 13, 61 - 63 (1977)

34) GELENBERG, A.J., WOJIK, J.D., GROWDON, J.H., SVED, A.F. AND WURTMAN, R.J.:
Tyrosin for the treatment of depression.
Am. J. Psychiatry 137, 622 - 623 (1980)

35) GITLOW, S.E., MENDLOWICZ, M., BERTANI, L.M., WILK, S. AND WILK, E.K.:
Human norepinephrine metabolism, its evaluation by administration of tritiated norepinephrine.
J. Clin. Invest. 50, 859 - 865 (1971)

36) GOODWIN, B.L., RUTHVEN, C.R.J. AND SANDLER, M.:
Gas chromatographic assay of phenylacetic acid in biological fluids.
Clin. Chim. Acta 62, 443 - 446 (1975)

37) HARMAR, A.J. AND HORN, A.S.:
Octopamine in mammalian brain. Rapid post mortem increase and effect of drugs.
J. Neurochem. 26, 987 - 993 (1976)

38) HENRY, D.P., STARMANN, B.J., JOHNSON, D.C., WILLIAMS, R.H.:
A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma.
Life Sci. 16, 375 - 384 (1975)

39) HOLLISTER, L.E., DAVIES, K.L., OVERALL, J.E. AND ANDERSON, T.:
Excretion of MHPG in normal subjects - Implication for biological classification of affective disorders.
Arch. Gen. Psychiat. 35, 1410 - 1415 (1978)

40) HOUSLAY, M.D., TIPTON, K.F. AND YOUDIM, M.B.H.:
Multiple forms of monoamine oxidase: Fact or artefact?
Life Sci. 19, 467 - 483 (1976)

41) IMURA, H., NAKAI, Y. AND YOSKIMI, T.:
Effect of 5-hydroxy tryptophane (5-HTP) on GH and ACTH release in man.
J. Clin.Endocrinol. Metab. 36, 204 - 206 (1973)

42) INWANG, E.E., MOSNAIM, A.D. AND SABELLI, H.C.:
Isolation and characterization of phenylethylamine and phenylethanolamine from human brain.
J. Neurochem. 20, 1469 - 1473 (1973)

43) INWANG, E.E., SUGARMAN, J.H., MOSNAIM, A.D. AND SABELLI, H.D.:
Ultraviolet spectrophotometric determination of ß-phenylethylamine-like substances in biological samples and its possible correlation with depression.
Presented at the annual convention of the Society of Biological Psychiatry, Dallas, April 28 - 30 (1972)

44) JACKSON, D.M. AND SMYTHE, D.B.:
The distribution of ß-phenylethylamine in discrete regions of the rat brain and its effect on brain noradrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine levels.
Neuropharmacology 12, 663 - 668 (1973)

45) JACKSON, D.M. AND SMYTHE, D.B.:
The effect of ß-phenylathylamine on noradrenaline and dopamine turnover in rat brain.
J.Pharm. Pharmacol. 26, 456 - 457 (1974)

46) JEPSON, J.B., LOVENBERG, W., ZALTZMAN, P., OATES, J.A., SJOERDSMA, A. AND UDENFRIEND, S.:
Amine metabolism, studied in normal and phenylketonuric humans by monoamine oxidase inhibition.
Proc. Biochem. Soc. 74, 5 (1960)

47) KATO, Y., NAKAI, Y., IMURA, H., CHIHARA, K. AND OHGO, S.:
Effect of 5-hydroxytryptophane (5-HTP) on plasma prolactin levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 695- 697 (1974)

48) LAAKMANN, G.:
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt 51, 725 - 732 (1980)

49) LAAKMANN, G., SCHUHMACHER, G., BENKERT, O., VON WERDER, K.:
Stimulation of growth hormone secretion by desimipramin and chlorimipramin in man.
J.Chlin. Endocrinol. Metab. 44, 1010 - 1013 (1977)

50) LAL, S., GUYDA, H. AND BIKADOROFF, S.:
Effect of methysergide and pimozide on apomorphine-induced growth hormone secretion in men.
J.Chlin. Endocrinol. Metab. 44, 766 - 770 (1977)

51) LAL, S., TOLIS, G., AND MARTIN, J.B.:
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and thyriod stimulating hormone in the serum of normal men.
Chlin. J. Endocrinol. Metab. 41, 827 (1975)

52) LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.:
Growth hormone response to d-amphetamine in normal controls and in depressive patients.
Neuroscience Letters 1, 185 - 189 (1975)

53) LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.:
Reduced growth hormone responses to amphetamine in endogenous depressive patients.
Arch. Gen. Psychiat. 33, 1471 -1475 (1976)

54) LANGER, G.:
The "prolactin-model" for the study of the pharmacodynamics of neuroleptic drugs in man.
In: Neuroendocrine correlates in neurology and psychiatry. (eds. Müller, E.E. and Agnoli, A.) Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, pp. 71 - 88 (1979)

55) LIDBRINK, P., JONSSON, G., FUXE, K.:
The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons.
Neuropharmacology 10, 521 - 536 (1971)

56) LOVENBERG, W., WEISSBACH, H. AND UDENFRIEND, S.:
Aromatic L-amino acid decarboxylase.
J. Biol. Chem. 237, 89 - 93 (1962)

57) MAANY, I., FRAZER, A. AND MENDELS, J.:
Apomorphine: Effect on growth hormone.
J. Chlin. Endocrinol. Metab. 40, 162 - 163 (1975)

58) MAAS, J.W., DEKIRMENJIAN, H., GARVER, D., REDMOND, D.E., LANDIS, D.H.:
Excretion of catecholamine metabolites following intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in the macaca speciosa.
Eur. J. Pharmacol. 23, 121 - 130 (1973)

59) MAAS, J.W., HATTOX, S.E. AND GREENE, N.M.:
Neurotransmitter metabolite output by human brain.
The 132nd Annual Meeting of the American Psychiatric Associotion, Chicago, Illinois, May 12 - 18 (1979)

60) MAAS, J.W., HATTOX, S.E., LANDIS, D.H. AND ROTH, R.H.:
A direct method for studying 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) production by brain in awake animals.
Eur. J. Pharmacol. 46, 221 - 228 (1977)

61) MAAS, J.W. AND LANDIS, D.H.:
In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163, 147 - 162 (1968)

62) MARTIN, J.B.:
Neural regulation of growth hormone secretion.
N. Engl. J. Med. 288, 1384 - 1393 (1973)

63) MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., SCHRÖDER, H.-Th., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B.:
Effect of clonidine on HGH release in psychiatric patients and controls.
Psychiatry Research. 2, 25 - 36 (1980)

64) MENDELS, J., FRAZER, A. AND CARROLL, B.J.:
Growth hormone response in depression.
Am. J. Psychiat. 131, 1154 - 1155 (1974)

65) MOJA, E.A., STOFF, D.M., GILLIN, J.C. AND WYATT, R.J.:
Dose-response effects of ß-phenylethylamine on stereotyped behavior in pargyline-pretreated rats.
Biol. Psychiatry 11, 731 (1976)

66) MOLINOFF, P.B., WEINSHILBOUM, R. AND AXELROD, J.:
A sensitive enzymatic assay for dopamine-ß-hydroxylase.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178, 425 - 431 (1971)

67) MOSNAIM, A.D. AND INWANG, E.E.:
A spectrophotometric method for the quantification of 2-phenylethylamine in biological specimens.
Anal. Biochem. 54, 561 - 577 (1973)

68) MOSNAIM, A.D., INWANG, E.E. AND SABELLI, H.C.:
Phenylethylamin-like substances in mammalian brain and their increase by repeated electroshock seizures.
Presented at the second annual meeting of the Society for Neurosciences, Houston, Texas (1972)

69) MOSNAIM, A.D., INWANG, E.E., SUGERMAN, J.H., DE MARTINI, W.J. AND SABELLI, H.C.:
Ultraviolet spectrophotometric determination of 2-phenylethylamine in biological samples and its possible correlation with depression.
Biol. Psychiatry 6, 235 - 257 (1973)

70) NAKAJIAMA, J., KAKIMOTO, Y. AND SANO, J.:
Formation of ß-phenylethylamine in mammalian tissue and its effect on motor activity in the mouse.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 143, 319 - 325 (1964)

71) OATES, J.A., NIRENBERG, P.Z., JEPSON, J.B., SJOERDSMA A. AND UDENFRIEND, S.:
Conversion of phenylalanin to phenylethylamine in patients with phenylketonuria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 1078 - 1081 (1963)

72) OLDENDORF, W.H.:
Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection.
Am. J. Physiol. 221, 1629 - 1639 (1971)

73) RANDRUP, A. AND MUNKVAD, I.:
Dopa and other naturally occurring substances as causus of stereotypy and rage in rats.
Acta Psychiat. Scand. Supp. 191, 193 - 199 (1966)

74) REYNOLDS, G.P., CEASAR, P.M., RUTHVEN, C.R.J. AND SANDLER, M.:
The effect of urinary pH and flow rate on monoamine output.
Clin. Chim. Acta 84, 225 - 231 (1978)

75) REYNOLDS, G.P. AND GRAY, D.O.:
A method for the estimation of 2-phenylethylamine in human urine by gas-chromatography.
Clin. Chim. Acta 70, 213 - 217 (1976)

76) ROTH, J., GLICK, S.M. AND YALLOW, R.S.:
Hypoglycemia: a potent stimulus for secretion of growth hormone.
Science 140, 987 - 988 (1963)

77) SAAVEDRA, J.M.:
Enzymatic isotopic assay for and presence of ß-phenylethylamine in brain.
J. Neurochem. 22, 211 - 216 (1974)

78) SABELLI, H.C., GIARDINA, W.J. MOSNAIM, A.D. AND SABELLI, N.H.
A comparison of the functional roles of noradrenaline, dopamine and phenylethylamine in the central nervous system.
Acta Physiol. Pol. 24, 33 - 40 (1973)

79) SABELLI, H.C. AND MOSNAIM, A.D.:
Phenylethylamine hypothesis of affective behavior.
Amer. J. Psychiatry 131, 695 - 699 (1974)

80) SABELLI, H.C., VAZQUEZ, A.J., MOSNAIM, A.D. AND MADRID-PEDEMONTE, L.:
2-Phenylethylamine as a possible mediator for 9-tetrahydrocannabiolinduced stimulation.
Nature 248, 144 - 145 (1974)

81) SACHAR, E.J., FRANTZ, A.G., ALTMANN, N. AND SASSIN, J.:
Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients: Responses to hypoglycemia and L-dopa.
Am. J. Psychiatry 130, 1362 - 1366 (1973)

82) SANDLER, M., RUTHVEN, C.R.J., GOODWIN, B.L. AND COPPEN, A.:
Decreased cerebrospinal fluid concentration of free phenylacetic acid in depressive illness.
Clin. Chim. Acta 93, 169 - 171 (1979)

83) SANDLER, M., RUTHVEN, C.R.J., GOODWIN, B.L., REYNOLDS, G.P., RAO, V.A.R. AND COPPEN, A.:
Deficient prodction of tyramine and octopamine in cases of depression.
Nature 278, 357 - 358 (1979)

84) SCHRAUB, C.:
Regulation de la sécrétion hypophysosomatotrope.
Neuro-Chirurgie 23, 111 - 122 (1977)

85) SCHWEITZER, J.W., FRIEDHOFF, A.J. AND SCHWARTZ, R.:
Phenylethylamine in normal urine. Failure to verify high values.
Biol. Psychiatry 10, 277 - 286 (1975)

86) SILKAITIS, R.P. AND MOSNAIM, A.D.:
Pathways linking L-phenylalanine and 2-phenylethylamine with p-tyramine in rabbit brain.
Brain Res. 114, 105 - 115 (1976)

87) SPATZ, H., HELLER, B., NACHON, M. AND FISCHER, E.:
Effects of D-phenylalanine in clinical picture and phenylethylaminuria in depression.
Biol. Psychiatry 10, 235 - 238 (1975)

88) SPATZ, H. AND SPATZ, N.:
Spectrophotofluorometric determination of ß-phenylethylamine in blood and urine.
Biochem. Med. 6, 1 - 6 (1972)

89) TAKAHASHI, S., GODSE, D.D., WARSH, J.J. AND STANCER, H.C.:
A gas chromatographic-mass spectrometric (GC-MS) assay for 3-methoxy-4-hydroxphenylglycol and vanilmandelic acid in human serum.
Clin. Chim. Acta 81, 183 - 192 (1977)

90) TAKAHASHI, S., KONDO, H., YOSHIMURA, M. AND OCHI,Y.:
Growth hormone responses to adminitration of L-5-hydroxytryptophan (L-5-HTP) in manicdepressive psychoses.
In: Psychoneuroendocrinology (ed. Hatotani, N.) pp. 32 - 38, Karger, Basel (1974)

91) TAKAHASHI, Y., KIPNIS, D.M. AND DAUGHDAY, W. H.:
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest. 47, 2079 - 2090 (1968)

92) TALLMANN, J.F., SAAVEDRA, J.M. AND AXELROD, J.:
Biosynthesis and metabolism of endogenous tyramine and its normal presence in sympathetic nerves.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 199, 216 - 221 (1976)

93) WILLNER, J., LEFEVRE, H.F. AND COSTA, E.:
Assay by multiple ion detection of phenylethylamine and phenylethanolamine in rat brain.
J. Neurochem. 23, 857 - 859 (1974)

94) YANG, H.-Y. T. AND NEFF, N.H.:
ß-Phenylethylamine: A specific substrate for type B monoamine oxidase of brain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 365 - 371 (1973)

95) YARYURA-TOBIAS, J.A., HELLER, B. SPATZ, H. AND FISCHER, E.:
Phenylalanine for endogenous depression.
J. Orthomolec. Psychiatry 3, 80 - 81 (1974)

LEBENSLAUF

Am 25. März 1948 wurde ich als Sohn des Gutsverwalters Johann Dollhofer und seiner Ehefrau Karolina Dollhofer, geborene Götzfried, in Regensburg geboren.
Nach siebenjähriger Volksschulzeit besuchte ich für vier Jahre die Albert-Schweitzer-Realschule und anschließend drei Jahre lang das Wirtschaftsgymnasium in Regensburg, an dem ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.
Von 1968 bis 1974 studierte ich zunächst an der Technischen Universität München Chemie. Nach Beendigung des Chemiestudiums mit dem Diplom, begann ich 1975 mit dem Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München, das ich im Mai 1981 mit bestandener Ärztlicher Prüfung abschloß.
Von Oktober 1981 bis einschließlich Dezember 1982 war ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Landshut tätig.
Seit April 1983 arbeite ich als Assistenzarzt in der II. Medizinischen Klinik des Rheuma-Zentrums Bad Abbach.